

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg bezlotoxumab.

Kunjett wiehed ta' 40 mL fih 1,000 mg ta' bezlotoxumab.

Kunjett wiehed ta' 25 mL fih 625 mg ta' bezlotoxumab.

Bezlotoxumab huwa antikorp monoklonali tal-bniedem magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA. Huwa jintrabat mat-tossin B ta' *C. difficile*.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' konċentrat fih 0.2 mmol sodium, li huwa 4.57 mg sodium.

Dan jikkorrispondi għal 182.8 mg ta' sodium f'kull kunjett (għall-preżentazzjoni tal-kunjett ta' 40 mL) jew 114.3 mg ta' sodium f'kull kunjett (għall-preżentazzjoni tal-kunjett ta' 25 mL).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu minn ċar sa jkangġi b'mod moderat, u minn bla kulur sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZINPLAVA huwa indikat għall-prevenzjoni ta' rikorrenza ta' infezzjoni bi *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile infection*) f'adulti li għandhom riskju kbir ta' okkorrenza mill-ġdid ta' CDI (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

ZINPLAVA għandu jingħata waqt il-kors ta' terapija antibatterika għal CDI (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

ZINPLAVA għandu jingħata bħala infużjoni wahda ta' 10 mg/kg fil-vini (ara taħt u sezzjoni 6.6).

L-esperjenza b'ZINPLAVA fil-pazjenti hija limitata għal episodju wiehed ta' CDI u għoti darba (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustment fid-doża f'pazjenti li għandhom età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustment fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustment fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ZINPLAVA f'pazjenti ta' età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Aġhti s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita fuq perjodu ta' 60 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew filtru appartu sterili, mhux piroġeniku, b'irbit baxx mal-proteini ta' 0.2 mikroni sa 5 mikroni. ZINPLAVA m'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta jew injezzjoni f'daqqa fil-vini.
- Is-soluzzjoni dilwita tista' tiġi infuża permezz ta' pajp ċentrali jew kateter periferali.
- ZINPLAVA m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt mill-istess pajp tal-infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

ZINPLAVA mhuwiex trattament għal CDI u m'għandu l-ebda effett fuq l-episodju attwali ta' CDI. ZINPLAVA għandu jingħata waqt il-kors ta' terapija antibatterika għal CDI. M'hemm l-ebda dejta dwar l-effikaċja ta' ZINPLAVA jekk jingħata wara l-ewwel 10 ijiem sa 14-il jum ta' terapija antibatterika għal CDI.

ZINPLAVA m'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta jew injezzjoni f'daqqa fil-vini.

Ma hemm l-ebda esperjenza b'għoti ripetut ta' ZINPLAVA f'pazjenti b'CDI. Fi provi kliniċi, pazjenti b'CDI ingħataw biss doża waħda ta' ZINPLAVA (ara sezzjoni 5.1).

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih sa 182.8 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 9.1 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji formali ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra. Normalment antikorpi monoklonali terapewtiċi ma jkollhomx potenzjal sinifikanti għal interazzjonijiet bejn medicina u oħra, minhabba li huma ma jaffettwawx l-enzimi taċ-ċitokrom P450 b'mod dirett u mhumiex sustrati tat-trasportaturi tal-fwied jew tal-kliewi.

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra medjati minn bezlotoxumab huma improbabbli minhabba li l-mira ta' bezlotoxumab hija tossin li jorigina barra l-bniedem.

Terapija antibatterika ta' kura standard mill-halq (SoC - *standard of care*) għal CDI inghatat flimkien ma' ZINPLAVA.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' bezlotoxumab f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). ZINPLAVA m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta l-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ trattament b'bezlotoxumab.

Treddigh

Mhux magħruf jekk bezlotoxumab jiggix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba li antikorpi monoklonali jistgħu jigu eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem, għandha tittiehed deċizzjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew ma jingħatax ZINPLAVA, wara li tiġi kkunsidrata l-importanza ta' ZINPLAVA għall-omm.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta klinika dwar l-effetti possibbli ta' bezlotoxumab fuq il-fertilità. Ma sarux studji dwar il-fertilità fl-animali. Ma kien hemm l-ebda rbit ta' bezlotoxumab ma' tessut riproduttiv fi studji dwar reattività ma' xi tessut ieħor, u ma kien hemm l-ebda effetti notevoli fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa fi studji dwar effett tossiku minn dozi ripetuti fil-ġrieden (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bezlotoxumab m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' ZINPLAVA ġie evalwat f'zewġ studji kliniċi ta' Fażi 3. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni wara trattament b'ZINPLAVA (irrapportati f'≥ 4 % tal-pazjenti fi żmien l-ewwel 4 ġimgħat tal-infużjoni) kienu nawsja, dijarea, deni u uġigh ta' ras. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu rrapportati bi frekwenza simili f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'ZINPLAVA.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Tabella 1 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrapportati fi żmien 4 ġimgħat mill-infużjoni f'pazjenti ttrattati b'ZINPLAVA u elenkati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont il-frekwenza tagħhom b'dawk l-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel segwiti minn dawk anqas frekwenti.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi b'ZINPLAVA

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni(jiet) Avversi
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ugħigh ta' ras
Disturbi gastrointestinali	Komuni	Nawsja, dijarea
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Deni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni†

† Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula hawn taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi serji

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet avversi serji li seħhew fi żmien 12-il ġimgħa mill-infużjoni ġew irrappurtati f'29 % tal-pazjenti ttrattati b'ZINPLAVA u 33 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

Globalment, 10 % tal-individwi fil-grupp ta' ZINPLAVA kellhom reazzjoni avversa speċifika waħda jew aktar għall-infużjoni fil-jum tal-infużjoni jew fil-jum ta' wara, meta mqabbla ma' 8 % fil-grupp ta' placebo. Ir-reazzjonijiet avversi speċifiċi għall-infużjoni rrappurtati f' ≥ 0.5 % tal-individwi li rċievew ZINPLAVA u bi frekwenza aktar minn dik bil-placebo kienu nawsjja (3 %), għeja (1 %), deni (1 %), sturdament (1 %), ugħigh ta' ras (2 %), qtugh ta' nifs (1 %) u pressjoni għolja (1 %). Mill-pazjenti li kellhom reazzjoni avversa speċifika għall-infużjoni, il-biċċa l-kbira rrappurtaw reazzjoni b'intensità massima ta' hafifa (78 %) jew moderata (20 %), u l-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet għaddew fi żmien 24 siegħa minn meta bdew.

Reazzjonijiet avversi marbuta mas-sistema immuni

Fi prova klinika ta' Fazi 1, individwi f'saħħithom irċievew żewġ doži konsekuttivi ta' 10 mg/kg ta' bezlotoxumab mifruda minn xulxin bi 12-il ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi wara t-tieni doża ma kinux differenti hafna minn dawk osservati wara l-ewwel doża, u huma konsistenti ma' reazzjonijiet avversi osservati fiż-żewġ provi ta' Fazi 3 (MODIFY I u MODIFY II; ara sezzjoni 5.1) fejn il-pazjenti kollha rċievew doża waħda.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda esperjenza klinika ta' doża eċċessiva b'ZINPLAVA. Fi provi kliniċi, individwi f'saħħithom irċievew sa 20 mg/kg, li b'mod ġenerali kien ittollerat tajjeb. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament xieraq għas-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiinfettivi għal użu sistemiku, antikorpi monoklonali antibatteriči.
Kodiċi ATC: J06BC03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bezlotoxumab huwa antikorp antitossina monoklonali tal-bniedem li jintrabat b'affinità kbira mat-tossina B ta' *C. difficile* u jinnewtralizza l-attività tiegħu. Bezlotoxumab jevita r-rikorrenza ta' CDI billi jipprovdi immunità passiva kontra t-tossina magħmula mit-tkabbir ta' spori persistenti jew miksuba ġodda ta' *C. difficile*.

Effetti farmakodinamiċi

Mikrobijologija

Attività in vitro u in vivo

L-epitop tat-tossina B li magħha jintrabat bezlotoxumab jiġi kkonservat, għalkemm mhux identiku, fis-sekwenzi magħrufa kollha tat-tossina.

Provi kliniċi

L-effikaċja ta' ZINPLAVA (bezlotoxumab) ġiet investigata f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, ikkontrollati bi placebo, ta' Fażi 3, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (MODIFY I u MODIFY II) fejn 810 pazjenti kienu randomised biex jirċievu bezlotoxumab u 803 biex jirċievu placebo. In-numru ta' pazjenti li temmew l-istudju u ġew inklużi fis-sett sħiħ tal-analiżi (FAS - *full analysis set*) kien 781 fil-grupp ta' ZINPLAVA versus 773 fil-grupp tal-placebo. Flimkien mas-sustanza tal-istudju l-pazjenti kollha rċievew terapija antibatterika ta' kura stardard għal CDI. L-għażla randomised kienet stratifikata skont is-sustanza antibatterika u l-istat ta' rikoverar l-isptar (pazjent rikoverat l-isptar vs. *outpatient*) fiż-żmien li l-pazjent iddaħħal fl-istudju. Il-pazjenti adulti kellhom dijanjosi kkonfermata ta' CDI, li kienet definita bħala dijarea (3 episodji jew aktar ta' ppurgar maħlul kif iddefinit fiċ-ċart Bristol tal-ippurgar bħala tipi minn 5 sa 7 f'24 siegħa jew anqas) u riżultat pożittiv ta' test għal *C. difficile* tossigeniku fl-ippurgar minn kampjun tal-ippurgar miġbur mhux aktar minn 7 ijiem qabel id-dhul fl-istudju.

Il-pazjenti rċievew kors ta' 10 ijiem sa 14-il jum ta' terapija antibatterika mill-hlaq għal CDI (metronidazole, vancomycin jew fidaxomicin, magħzula mill-investigatur) Dawk il-pazjenti fuq vancomycin mill-hlaq jew fidaxomicin mill-hlaq setgħu hađu wkoll metronidazole IV.

Infużjoni waħda ta' ZINPLAVA jew placebo nġatat qabel it-tmiem tat-terapija antibatterika u l-pazjenti ġew segwiti għal 12-il ġimgħa wara l-infużjoni. Il-jum tal-infużjoni ta' ZINPLAVA jew tal-placebo kien fuq firxa minn qabel il-bidu tat-terapija antibatterika sal-14-il jum ta' trattament, b'medjan f'jum 3.

Il-karatteristiċi tal-linja bażi tas-781 pazjent li kienu qed jirċievu ZINPLAVA u s-773 pazjent li kienu qed jirċievu placebo b'mod ġenerali kienu jixxiebhu fil-gruppi kollha tat-trattament. Il-medjan tal-età kien ta' 65 sena, 85 % kienu bojod, 57 % kienu nisa, u 68 % kienu pazjenti rikoverati l-isptar. Proporzjon simili ta' pazjenti kienu qed jirċievu metronidazole mill-hlaq (48 %) jew vancomycin mill-hlaq (48 %) u 4 % biss kienu qed jirċievu fidaxomicin bħala trattament antibatteriku għal CDI.

Ir-rati ta' rikorrenza ta' CDI qed jintwerew f'Tabella 2.

Tabella 2: Rata ta' Rikorrenza ta' CDI Matul it-12-il Ġimgha Wara l-Infużjoni (MODIFY I u MODIFY II, Sett Shih ta' Analizi*)

ZINPLAVA ma' SoC [†] Perċentwal (n/N)	Plaċebo ma' SoC [†] Perċentwal (n/N)	Differenza Aġġustata (CI ta' 95%) [‡]	valur p
16.5 (129/781)	26.6 (206/773)	-10.0 (-14.0, -6.0)	<0.0001

n = Numru ta' pazjenti fil-popolazzjoni tal-analiżi li ssodisfaw il-kriterji għall-iskop finali
N = Numru ta' pazjenti inklużi fil-popolazzjoni tal-analiżi
* Sett Shih ta' Analizi = sottosett tal-pazjenti kollha li kienu randomised bi thollija barra ta' dawk li: (i) ma rċievewx infużjoni tal-medicina tal-istudju, (ii) ma kellhomx riżultat pożittiv ta' test lokali tal-ippurgar għal *C. difficile* tossigeniku; (iii) ma rċievewx terapija b'kura standard definita fil-protokoll fi żmien jum wiehed mill-infużjoni; (iv) nuqqas ta' konformità ma' GCP
[†] SoC = Antibatteriku tal-Kura Standard (metronidazole jew vancomycin jew fidaxomicin)
[‡] Valur p *one sided* abbażi tal-metodu Miettinen u Nurminen stratifikat skont il-protokoll (MODIFY I u MODIFY II), antibatteriku SoC (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) u l-istat ta' rikoverar l-isptar (pazjent rikoverat l-isptar vs. *outpatient*)

Tabella 3 turi r-riżultati ta' analiżi kkombinata ppjanata b'mod prospettiv tar-rati ta' rikorrenza ta' CDI f'sottogruppi speċifikati minn qabel ta' pazjenti b'riskju akbar ta' rikorrenza ta' CDI fiż-żewġ Provi ta' Fazi 3. Globalment 51 % kellhom ≥ 65 sena, 29% kellhom ≥ 75 sena u 39 % rċievew sustanza antibatterika sistemika waħda jew aktar matul il-perjodu ta' segwitu ta' 12-il ġimgha. Mit-total 28 % kellhom episodju wiehed jew aktar ta' CDI fi żmien is-sitt xhur ta' qabel l-episodju li kien qed jiġi ttrattat (18 % tal-pazjenti kellhom episodju wiehed, 7 % kellhom tnejn u ftit pazjenti kellhom 3 episodji preċedenti jew aktar). Wiehed u għoxrin (21) fil-mija tal-pazjenti kienu immunokompromessi u 16 % kellhom CDI severa b'mod kliniku. Minn fost id-976/1554 (62 %) pazjent li kellhom koltura mill-ippurgar pożittiva għal *C. difficile* fil-linja bażi ġiet iżolata razza ipervirulenti (ribotipi 027, 078 jew 244) fi 22 % (217 minn 976 pazjent), li l-maġġoranza tagħhom (87 %, 189 minn 217-il razza) kienu ribotip 027.

Dawn il-pazjenti kellhom fatturi ta' riskju primarjament iżda mhux esklussivament assoċjati ma' riskju akbar ta' rikorrenza ta' CDI. Ir-riżultati ta' effikaċja ma wrewx benefiċċju minn ZINPLAVA f'pazjenti mingħajr l-ebda fatturi ta' riskju magħrufa għal CDI.

Tabella 3: Rata ta' Rikorrenza ta' CDI skont is-Sottogrupp tal-Fattur ta' Riskju (MODIFY I u MODIFY II, Sett Shih ta' Analizi*)

Karatteristiċi mad-dhul fl-istudju	ZINPLAVA ma' SoC [†] Perċentwal (n/m)	Plaċebo ma' SoC [†] Perċentwal (n/m)	Differenza (CI ta' 95%) [‡]
Età ≥ 65 sena	15.4 (60/390)	31.4 (127/405)	-16.0 (-21.7, -10.2)
Storja ta' episodju wiehed jew aktar ta' CDI fl-aħħar 6 xhur	25.0 (54/216)	41.1 (90/219)	-16.1 (-24.7, -7.3)
Immunokompromessi [§]	14.6 (26/178)	27.5 (42/153)	-12.8 (-21.7, -4.1)
CDI severa [¶]	10.7 (13/122)	22.4 (28/125)	-11.7 (-21.1, -2.5)
Infettati b'razza ipervirulenti [#]	21.6 (22/102)	32.2 (37/115)	-10.6 (-22.1, 1.3)
Infettati bir-ribotip 027	23.6 (21/89)	34.0 (34/100)	-10.4 (-23.0, 2.6)

n = Numru ta' pazjenti fis-sottogrupp li ssodisfaw il-kriterji għall-iskop finali
m = Numru ta' pazjenti fis-sottogrupp
* Sett Shih ta' Analizi = sottosett tal-individwi kollha li kienu randomised bi thollija barra ta' dawk li: (i) ma rċievewx infużjoni tal-medicina tal-istudju, (ii) ma kellhomx riżultat pożittiv ta' test lokali tal-ippurgar għal *C. difficile* tossigeniku; (iii) ma rċievewx terapija b'kura standard definita fil-protokoll fi żmien jum wiehed mill-infużjoni
[†] SoC = Antibatteriku tal-Kura Standard (metronidazole jew vancomycin jew fidaxomicin)
[‡] Ibbażat fuq il-metodu Miettinen u Nurminen mingħajr stratifikazzjoni
[§] Ibbażat fuq kondizzjonijiet mediċi jew mediċini li wiehed irċieva li jistgħu jwasslu għal immunosoppressjoni
[¶] punteġġ Zar ≥ 2
[#] Ir-razza ipervirulenti kienet tinkludi li ġejjin: ribotipi 027, 078, jew 244

Fl-istudji kliniċi, ir-rati ta' fejqan kliniku tal-episodju attwali ta' CDI kienu kumparabbli bejn il-fergħat ta' trattament.

Immunogeniċità

L-immunogeniċità ta' ZINPLAVA ġiet stmata bl-użu ta' assaġġ elettrokimikuluminexxenti (ECL - *electrochemiluminescence*) f'MODIFY I u MODIFY II.

Wara trattament b'ZINPLAVA f'MODIFY I u MODIFY II, l-ebda wieħed mis-710 pazjenti li setgħu jiġu evalwati ma kellu riżultat pożittiv għal antikorpi kontra bezlotoxumab li fiġġu minhabba t-trattament. Għalkemm ZINPLAVA huwa maħsub biex jingħata bħala doża waħda biss, l-immunogeniċità ta' bezlotoxumab wara l-ġhoti tat-tieni doża ta' 10 mg/kg, 12-il ġimgħa wara l-ewwel doża, ġiet ivvalutata f'29 individwu f'saħħithom. Ma setgħet tiġi identifikata l-ebda preżenza ta' antikorpi kontra bezlotoxumab wara t-tieni doża.

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar ġhoti ripetut ta' bezlotoxumab f'pazjenti b'CDI.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'ZINPLAVA f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika għall-prevenzjoni ta' rikorrenza tal-infezzjoni bi *Clostridium difficile* (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Bezlotoxumab jingħata mir-rota ta' ġol-vini (IV) u għalhekk huwa bijodisponibbli immedjatament u kompletament. Wara doża waħda ta' 10 mg/kg bezlotoxumab IV, il-medja tal-AUC_(0-∞) u S-C_{max} kienet 53,000 mkg.siegħa/mL u 185 mkg/mL, rispettivament, f'pazjenti b'CDI. Esponimenti għal bezlotoxumab f'individwi f'saħħithom żdiedu b'mod bejn wieħed u iehor fi proporzjon mad-doża fil-medda kollha tad-doži minn 0.3 sa 20 mg/kg.

Distribuzzjoni

Bezlotoxumab għandu distribuzzjoni ekstravaskulari limitata. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' bezlotoxumab kienet 7.33 L (CV: 16 %).

Biotransformazzjoni

Bezlotoxumab huwa katabolizzat permezz ta' proċessi ta' degradazzjoni tal-proteina; il-metaboliżmu ma jikkontribwixxix għat-tneħħija tiegħu.

Eliminazzjoni

Bezlotoxumab jiġi eliminat mill-ġisem l-aktar permezz ta' degradazzjoni tal-proteina. It-tneħħija medja ta' bezlotoxumab kienet 0.317 L/jum (CV: 41 %) u ż-żmien biex l-attività tiegħu tonqos binofs ($t_{1/2}$) kien ta' madwar 19-il jum (28 %).

Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' diversi kovarjati fuq il-farmakokinetika ta' bezlotoxumab ġew stmati f'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni. It-tneħħija ta' bezlotoxumab żdiedet ma' zieda fil-piż tal-ġisem; id-differenzi fl-esponiment riżultat ta' dan jiġu ttrattati b'mod adegwat bl-ġhoti ta' doża bbażata fuq il-piż.

Il-fatturi li ġejjin ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment għal bezlotoxumab u ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża: età (firxa minn 18-il sena sa 100 sena), sess tal-persuna, razza, etniċità, indeboliment tal-kliewi, indeboliment tal-fwied, u l-preżenza ta' kondizzjonijiet mediċi oħra fl-istess waqt.

Indeboliment tal-kliewi

L-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' bezlotoxumab ġie vvalutat f'pazjenti b'indeboliment ħafif (eGFR 60 sa < 90 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR 30 sa < 60 mL/min/1.73 m²), jew sever (eGFR 15 sa < 30 mL/min/1.73 m²) tal-kliewi, jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR < 15 mL/min/1.73 m²), meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom funzjoni normali tal-kliewi (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²). Ma nstabu l-ebda differenzi li kellhom sinifikat kliniku fl-esponiment għal bezlotoxumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' bezlotoxumab ġie vvalutat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (definit b'ħala preżenza ta' wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: [1] albumina ≤ 3.1 g/dL; [2] ALT ≥ 2 X ULN; [3] bilirubina totali ≥ 1.3 X ULN; jew [4] mard tal-fwied ħafif, moderat jew sever kif irrappurtat mill-Indiċi Charlson għal Kondizzjonijiet Mediċi Oħra fl-Istess Waqt), mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. Ma nstabu l-ebda differenzi li kellhom sinifikat kliniku fl-esponiment għal bezlotoxumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-fwied u pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied.

Anzjani

L-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' bezlotoxumab ġie vvalutat f'pazjenti li kellhom firxa ta' etajiet minn 18 sa 100 sena. Ma nstabu l-ebda differenzi li kellhom sinifikat kliniku fl-esponiment għal bezlotoxumab bejn pazjenti anzjani ta' 65 sena u aktar u pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta' kanċer ma ġewx stmati.

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali jew l-effett tossiku fuq l-iżvilupp b'bezlotoxumab. Ma kien hemm l-ebda effetti notevoli fl-organi riproduttivi tal-irġiel u n-nisa fil-ġrieden abbaži ta' studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti u ma kien osservat l-ebda rbit ma' tessuti riproduttivi fi studji dwar reattività ma' xi tessuti ieħor.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (E330)
Diethylenetriaminepentaacetic acid
Polysorbate 80 (E433)
Sodium chloride
Sodium citrate dihydrate (E331)
Ilma għall-injezzjonijiet
Sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustment tal-pH).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ: 3 snin.

Soluzzjoni għall-infuzjoni: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew 16-il siegħa f'temperatura ambjentali (f'temperatura ta' 25°C jew anqas). Dawn il-limiti ta' ħin jinkludu l-ħażna tas-soluzzjoni għall-infuzjoni fil-borża ta' għoti fil-vini sa tmiem it-tul ta' ħin tal-infuzjoni. Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u m'għandhomx ikunu aktar minn total ta' 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C jew 16-il siegħa f'temperatura ambjentali (f'temperatura ta' 25°C jew anqas).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ 2 °C sa 8 °C. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I li fih 40 mL jew 25 mL ta' soluzzjoni, b'tapp tal-chlorobutyl, u sigill b'għatu li jinqala' faċilment.

Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita

- Ipprepara s-soluzzjoni dilwita eżatt wara li l-kunjett(i) jitneħħa(ew) mill-ħażna fil-friġġ, jew inkella l-kunjett(i) jistgħu jinħażnu f'temperatura ambjentali bi lqugħ mid-dawl sa 24 siegħa qabel il-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita.
- Ifli l-kontenut tal-kunjett għal bidla fil-kulur u frak qabel id-dilwizzjoni. ZINPLAVA huwa likwidu minn ċar sa jkangi b'mod moderat, u minn bla kulur sa isfar ċar. Tużax il-kunjett jekk is-soluzzjoni bidlet il-kulur jew ikun fiha frak li jidher.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjenti (f'kg) u ttrasferih ġo borża ta' għoti fil-vini li jkun fiha Injezzjoni ta' 0.9 % Sodium Chloride, jew inkella Injezzjoni ta' 5 % Dextrose, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b'koncentrazzjoni finali b'firxa minn 1 sa 10 mg/mL. Ħallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Armi l-kunjett(i) u l-kontenut(i) mhux użat(i) kollu(ha).
- Jekk is-soluzzjoni dilwita titqiegħed fil-friġġ, ħalli l-borża ta' għoti fil-vini tilhaq temperatura ambjentali qabel l-użu.
- Tiffriżax is-soluzzjoni dilwita.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1156/001
EU/1/16/1156/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Jannar 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bezlotoxumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 40 mL fih 1,000 mg bezlotoxumab.
Kull mL fih 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, diethylenetriaminepentaacetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed
1,000 mg/40 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Kunjett b' doża wahda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1156/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bezlotoxumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1,000 mg bezlotoxumab.

Kull mL fih 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, diethylenetriaminepentaacetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed

1,000 mg/40 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Ara l-fuljett.

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

Kunjett b' doża waħda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Taghmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1156/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bezlotoxumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 25 mL fih 625 mg bezlotoxumab.
Kull mL fih 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, diethylenetriaminepentaacetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed
625 mg/25 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Kunjett b' doża wahda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fi friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1156/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
bezlotoxumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 625 mg bezlotoxumab.
Kull mL fih 25 mg bezlotoxumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, diethylenetriaminepentaacetic acid, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet, sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed
625 mg/25 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Ara l-fuljett.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Kunjett b'doża wahda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Taghmlux fi friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1156/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

ZINPLAVA 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni bezlotoxumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum ZINPLAVA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ZINPLAVA
3. Kif tinghata ZINPLAVA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen ZINPLAVA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum ZINPLAVA u għalxiex jintuża

ZINPLAVA fih is-sustanza attiva bezlotoxumab.

ZINPLAVA huwa medicina li tinghata flimkien ma' antibijotiku biex tevita li infezzjoni bi *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infection) tirritorna f'pazjenti ta' 18-il sena jew akbar li qegħdin f'riskju kbir li CDI tirritorna.

Kif jaħdem ZINPLAVA

- Meta persuni jkollhom CDI, huma s-soltu jinghataw antibijotiku biex jehilsu mill-infezzjoni, iżda CDI spiss tista' tirritorna fi żmien ġimgħat jew xhur.
- Il-batterja li tikkawża CDI tipproduċi tossina li tista' tiffjamma u tagħmel ħsara lill-musrana l-kbira tiegħek, u tikkawża uġiġh fl-istonku u dijarea qawwija. ZINPLAVA jaħdem billi jintrabat mat-tossina u jimblukkaha, u b'hekk jevita li s-sintomi ta' CDI jirritornaw.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata ZINPLAVA

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata ZINPLAVA.

M'għandekx tinghata ZINPLAVA jekk:

- inti allergiku għal bezlotoxumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

ZINPLAVA mhuwiex trattament għal CDI. ZINPLAVA m'għandu l-ebda effett fuq is-CDI li għandek bħalissa.

ZINPLAVA jinghata mat-terapija tal-antibijotiku li qed tiegħu għal CDI.

Tfal u adolexxenti

ZINPLAVA m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena.

Mediċini oħra u ZINPLAVA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġh

- Jekk inti tqila jew qed tipprowa toħroġ tqila, għid lit-tabib tiegħek.
- Ma nafux jekk ZINPLAVA jagħmilx ħsara lit-tarbija tiegħek waqt li inti tkun tqila.
- Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', l-ewwel iċċekkja mat-tabib tiegħek.
- Ma nafux jekk ZINPLAVA jgħaddix ġol-ħalib tas-sider u jgħaddix lit-tarbija tiegħek.
- Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu flimkien jekk intix se tuża ZINPLAVA.

Sewqan u thaddim ta' magni

ZINPLAVA m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

ZINPLAVA fih sodium

Din il-mediċina fiha sa 182.8 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 9.1 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif tingħata ZINPLAVA

- Inti se tingħata ZINPLAVA bħala infużjoni (dripp) fil-vini.
- Inti tingħata ZINPLAVA f'doża waħda u din tieħu madwar siegħa. Id-doża tiegħek se tiġi kkalkulata billi jintuża l-piż tal-ġisem tiegħek.
- Inti għandek tkompli tieħu l-antibijotiku tiegħek għal CDI kif qallek it-tabib tiegħek.

Jekk tfalli appuntament biex tingħata ZINPLAVA

- Ċempel lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa minnufih biex terġa' tagħmel appuntament ieħor.
- Huwa importanti hafna li inti ma tfallix id-doża ta' din il-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati fi provi kliniċi:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- dijarea
- sturdament
- dardir (nawsja)
- deni
- uġiġh ta' ras
- pressjoni għolja
- qtuġh ta' nifs
- għeja

Għid lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ZINPLAVA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ bejn 2 °C u 8 °C. Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni dilwita ta' ZINPLAVA tista' tinħazen f'temperatura ambjentali sa 16-il siegħa jew fil-friġġ bejn 2 °C u 8 °C sa 24 siegħa. Jekk tkun fil-friġġ, halli l-borża tal-infuzjoni fil-vini tilhaq it-temperatura ambjentali qabel tużaha.

M'għandek taħzen l-ebda porzjon mis-soluzzjoni tal-infuzjoni li ma jkunx intuża biex terġa' tużah. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ZINPLAVA

- Is-sustanza attiva hi bezlotoxumab. Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' bezlotoxumab. Kunjett wiehed ta' 40 mL fih 1,000 mg ta' bezlotoxumab. Kunjett wiehed ta' 25 mL fih 625 mg ta' bezlotoxumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma citric acid monohydrate (E330), diethylenetriaminepentaacetic acid, polysorbate 80 (E433), sodium chloride, sodium citrate dihydrate (E331), ilma għall-injezzjonijiet, u sodium hydroxide (E524) (għall-aġġustament tal-pH).

Kif jidher ZINPLAVA u l-kontenut tal-pakkett

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni huwa likwidu minn ċar sa jkaġi b'mod moderat, u minn bla kulur sa isfar ċar.

Huwa disponibbli f'kartun li fihom kunjett tal-ħġieġ wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpos_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpos_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpos_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpos_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**Preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita**

- Ipprepara s-soluzzjoni dilwita eżatt wara li l-kunjett(i) jitneħħa(ew) mill-ħażna fil-frigġ, jew inkella l-kunjett(i) jistgħu jinħażnu f' temperatura ambjentali bi lqugħ mid-dawl sa 24 siegħa qabel il-preparazzjoni tas-soluzzjoni dilwita.
- Ifli l-kontenut tal-kunjett għal bidla fil-kulur u frak qabel id-dilwizzjoni. ZINPLAVA huwa likwidu minn ċar sa jkanġi b' mod moderat, u minn bla kulur sa isfar ċar. Tuzax il-kunjett jekk is-soluzzjoni bidlet il-kulur jew ikun fiha frak li jidher.
- Thawwadx il-kunjett.
- Iġbed il-volum meħtieġ mill-kunjett(i) abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjenti (f'kg) u ttrasferih go borża ta' għoti fil-vini li jkun fiha Injezzjoni ta' 0.9 % Sodium Chloride, jew inkella Injezzjoni ta' 5 % Dextrose, biex tipprepara soluzzjoni dilwita b' konċentrazzjoni finali b' firxa minn 1 sa 10 mg/mL. Hallat is-soluzzjoni dilwita billi taqlibha ta' taħt fuq bil-mod.
- Armi l-kunjett(i) u l-kontenut(i) mhux użat(i) kollu(ha).
- Jekk is-soluzzjoni dilwita titqiegħed fil-frigġ, halli l-borża ta' għoti fil-vini tilhaq temperatura ambjentali qabel l-użu.
- Tiffriżax is-soluzzjoni dilwita.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Aġti s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita fuq perjodu ta' 60 minuta permezz ta' filtru fil-pajp jew fitru appartu sterili, mhux piroġeniku, b'irbit baxx mal-proteini ta' 0.2 mikroni sa 5 mikroni. ZINPLAVA m'għandux jingħata bħala injezzjoni diretta jew injezzjoni f'daqqa fil-vini.
- Is-soluzzjoni dilwita tista' tiġi infuża permezz ta' pajp ċentrali jew kateter periferali.
- ZINPLAVA m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra fl-istess waqt mill-istess pajp tal-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.